ITEM 294 : TRAITEMENT DES CANCERS

INDICATIONS GENERALES	Modalités thérapeutiques	- Chirurgie. - Radiothérapie. - Traitements médicaux (chimiothérapie, thérapies ciblées, hormonothérapie, immunothérapie). - Soins oncologiques de support.
	Cancer localisé	= **Traitement curatif local** : - **Chirurgie** (le plus souvent) et/ou **radiothérapie.** ± Traitement complémentaire systémique pré-opératoire (néo-adjuvant) et/ou post-opératoire (**adjuvant**) : **chimiothérapie, thérapie ciblée, hormonothérapie.**
	Cancer loco-régional avancé	= **Traitement à but curatif** : - Soit schéma identique au cancer localisé : **chirurgie** et/ou **radiothérapie** ± **traitement complémentaire systémique.** - Soit association **radiothérapie + chimiothérapie** si chirurgie impossible.
	Cancer métastatique	- Généralement seule la **chimiothérapie** est indiquée. - **Traitement locorégional (chirurgie, radiothérapie)** généralement inutile, parfois nécessaire à titre symptomatique seulement.
DECISION THERAPEUTIQUE	Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)	- Inscription au sein d'un **réseau de cancérologie.** - Au moins **3 spécialistes différents.** - **Présentation de chaque dossier** à la phase initiale, en rechute ou en cas de changement de ligne. - **Traçage** de la décision.
	Dispositif d'annonce	4 temps : - **Temps médical.** - **Temps d'accompagnement soignant.** - Accès à une **équipe de soins de support.** - Temps d'**articulation avec la médecine de ville.**
	Après traitement	- Établissement d'un **programme personnalisé de l'après-cancer** (PPAC).

CHIRURGIE

TYPE DE CHIRURGIE			- **Curative/carcinologique** : 1er temps explorateur (avec prélèvements éventuels), puis exérèse complète de la tumeur en marges saines, et curage ganglionnaire ➝ envoi de toutes les pièces en anatomopathologie. - **Cytoréduction** : exérèse la plus complète possible de la tumeur. - **Palliative** : soulagement des symptômes liés à la tumeur (colostomie, dérivations, exérèse…) - **Métastatique** : exérèse de métastase à but curatif. - **Reconstructrice** : à visée esthétique (sein…) ou fonctionnelle (cancer ORL…) - **Conservatrice** : essayant de conserver le plus de tissu sain possible (tumorectomie du sein…) - **Des masses résiduelles** : ce qui reste après les premières phases du traitement pour gérer un temps suivant. - **De rattrapage** : après un premier traitement non chirurgical sans intervalle libre. - **Réhabilitation** : complications de la radiothérapie, de la chimiothérapie, reconstructions immédiates et différées. - **Préventive** : exérèse d'états pré-cancéreux (conisation en cas de carcinome in situ du col utérin). - **Prophylactique** : exérèse d'un organe apparemment sain, à fort risque de développement d'un cancer du fait d'une mutation génétique constitutionnelle (mastectomie et ovariectomie en cas de mutation BRCA1/2).
ANAPATH			- **Examen anatomopathologique de la/des pièce(s) opératoire(s)** : marges d'exérèse (R0, R1 ou R2). - **Examen anatomopathologique des ganglions réséqués** : nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions prélevés. - **Examen extemporané** possible : analyse histologique pendant la chirurgie après le temps exploratoire pour décider de la suite du geste selon le caractère bénin/malin et la qualité de l'exérèse.
BILAN PRE-OPERATOIRE			- **Fonction de l'organe concerné** ➝ évaluer la **fonction post-exérèse prévisible.** - **Bilan du terrain** et **des comorbidités.**
	État général	**Échelle de Karnofsky**	= De 0 % à 100 %, par paliers de 10 % : - **100 %** : asymptomatique. - **50 %** : besoin d'une assistance et de soins médicaux fréquents. - **0 %** : décédé.

		Performans Status = score OMS	- **PS 0** : activité normale sans restriction. - **PS 1** : limité pour les activités physiques importantes, mais ambulant et capable de fournir un travail léger. - **PS 2** : patient incapable de travailler, mais alité < 50 % du temps de la journée. - **PS 3** : patient alité ou au fauteuil > 50 % du temps de la journée. - **PS 4** : patient grabataire, confiné au lit. - **PS 5** : décédé.
EI	- De manière générale : **infection du site opératoire, hématome, hémorragie, douleur, fistule, complications du décubitus, insuffisance d'organe, complications liées à l'anesthésie.** ➙ Dépendent de l'organe, de l'importance de l'exérèse, de l'état général et des comorbidités du patient.		

RADIOTHÉRAPIE

= Radiation ionisante :
- **Altération directe des molécules biologiques.**
- **Radiolyse de l'eau** avec **formation de radicaux libres oxydants** : principal mécanisme d'action.
- Effet principalement sur **l'ADN** : 1 Gray (Gy) = absorption d'énergie d'1 Joule/kg ➙ 40 cassures double-brins, 1000 cassures simple brin, 5000 lésions de bases.
- **photons gamma, X ; électrons.**

GENERALITES	Mécanismes d'action	- L'irradiation provoque un ralentissement de la synthèse de l'ADN (↑phase S). - **4 phases successives :** • **Physique.** • **Chimique.** • **Cellulaire.** • **Tissulaire.**
	Méthode	- **Radiothérapie externe** : rayonnement à base de photons généralement, délivrés de façon externe au patient par une source radioactive ou des accélérateurs linéaires. - **Radiothérapie conformationnelle** : adaptation du champ d'irradiation selon des reconstructions 3D de la tumeur obtenues à partir de l'imagerie. - **Radiothérapie focalisée** : dose intense sur une zone ciblée (**cyberknife**, **radiothérapie stéréotaxique**). - **Curiethérapie** : source radioactive placée au contact direct de la zone à traiter. - **Radio-immunothérapie/radiothérapie interne vectorisée :** anticorps monoclonal vecteur d'agents irradiants (en cours de développement).
	Utilisation	= **Curative** exclusive (en monothérapie) ou adjuvante (en association) ou **palliative.**
	Paramètres	- **Dosée délivrée** = dose totale absorbée par la tumeur en Gy. - **Étalement** = durée totale de l'irradiation en jours : protège les tissus à renouvellement rapide. - **Fractionnement** = nombre de séances nécessaires pour délivrer la dose totale (généralement 1,8 à 2,5 Gy par séances x 4-5 séances/semaine). - **Volume d'irradiation** (pour les techniques conformationnelles).
	Sensibilité tissulaire	➙ Chaque tissu possède sa propre dose seuil maximale (en Gy) au-delà de laquelle il existe un risque de détruire le parenchyme fonctionnel. - **Moelle osseuse** = 8 Gy en totalité, 45 Gy en segmentaire. - **Gonade** = 5-15 Gy. - **Poumon/rein** = 20 Gy. - **Foie** = 30 Gy. - **Cœur** = 35 Gy. - **Système nerveux central** = 45-50 Gy.
	Sensibilité cellulaire	- Paramètres de radiosensibilité cellulaire : forte oxygénation cellulaire, phase G2-M du cycle, radiosensibilité intrinsèque de chaque type cellulaire, capacité de réparation cellulaire. ➙ **Les cellules cancéreuses sont plus radiosensibles que les cellules saines.**
TOXICITE	Définitions	**Effets secondaires stochastiques/probabilistes :** probabilité d'apparition proportionnelle à la dose ; carcinogènes (seconds cancers) et génétiques (< doses reçues aux gonades). **Effets secondaires déterministes :** dose-seuil ; précoces (transitoires et réversibles) ou tardifs survenant après 3 mois (le plus souvent définitifs).

Organe	Effets déterministes précoces	Effets déterministes tardifs (> 6 mois)
Moelle osseuse	- **Anémie.** - **Neutropénie** (risque infectieux). - **Thrombopénie** (risque hémorragique).	- **Hémopathie secondaire** : • **Myélodysplasie.** • **Leucémie aiguë secondaire.**
Système digestif	- **Dysphagie.** - **Vomissements, nausées.** - **Oesophagite**. - **Diarrhée.**	- Colon/intestin grêle : **sténose, perforation, grélite radique** ou **rectite radique.** - Estomac : **ulcération.**
Système nerveux	- **Œdème.** - **Signe de Lhermitte.** - **Brown-Séquard.**	- **Myélite radique.** - **Plexite radique.** - **Neuropathie radique.**
Cerveau	- **Œdème cérébral** avec **HTIC.**	- **Encéphalite radique.** - **Démence post-radique.**
Cœur	- **Péricardite.** - **Tamponnade.**	- **Péricardite chronique constrictive.** - **Coronaropathie radique.** - **Troubles de conduction et du rythme.**
Poumon	- **Dyspnée.** - **Toux.** - **Fièvre.** - **Épanchement pleural.**	- **Fibrose pulmonaire.**
Peau et muqueuse	- **Radiodermite aiguë** : érythème, œdème, vésicule, bulle, desquamation, ulcération. - **Épilation.** - **Alopécie** au niveau du crâne. - **Radiomucite** : douleur, inflammation.	- **Radiodermite chronique** : fibrose cutanée, atrophie, troubles de pigmentation, télangiectasies.
ORL	- **Xérostomie.** - **Radiomucite des VADS** : stomatite, aphte, trouble de déglutition, dysphagie, dysgueusie. - **Candidose oropharyngée.**	- **Xérostomie.** - **Hyposialie, pathologie dentaire.** - **Ostéoradionécrose de la mandibule.**
Œil	- **Erythème.** - **Larmoiement.** - **Baisse d'acuité visuelle.**	- **Cataracte.** - **Syndrome sec.** - **Kératite.**
Vessie	- **Cystite.**	- **Hématurie.** - **Atrophie vésicale.**
Os	- **Fracture.** - **Ostéoradionécrose.** - **Ostéoporose.** - **Ralentissement/arrêt de croissance** chez l'enfant.	
Vasculaire	- **Sténose des grosses artères (coronaires).**	
Génitale	- **Stérilité** temporaire ou définitive. - **Dysfonction érectile.** - **Sécheresse vaginale.** - **Sténose vaginale.**	
Thyroïde	- **Hypothyroïdie.**	
Cancer	- **Cancer solide 2ndr** (surtout chez l'enfant). - **Hémopathie maligne.**	

PREVENTION ET TRAITEMENT DES TOXICITES	Toxicité digestive		- Vomissement : **sétron** (ondansétron, granisétron), **primpéran.** - Diarrhée : ralentisseur du transit (**lopéramide**). - Dysphagie, œsophagite : **IPP préventif** (oméprazole).
	Radiodermite		- Aiguë : hydratation par **crème émolliente** après les séances. - **Aucune exposition solaire pendant 1 an** après la radiothérapie.
	Radiomucite		- Prévention : **remise en état bucco-dentaire**, **bains de bouche.** - Traitement symptomatique : **antalgique**, **soins de bouche**, **PEC nutritionnelle** adaptée.
	Neuro		- **Corticothérapie préventive** si risque d'œdème cérébral avec HTIC. - Anticonvulsivant préventif : rivotril.
	ORL		- Avant radiothérapie : • **Bilan stomatologique** : **examen clinique + panoramique.** • **Remise en état bucco-dentaire.** • **Gouttières fluorées** à porter à vie 5 minutes/jour. - Xérostomie, hyposialie : boire régulièrement. - Arrêt de l'alcool et du tabac avant et pendant la radiothérapie.
	Génitale		- **Conservation de sperme au** CECOS. - **Transposition ovarienne** ou **cryoconservation.** - **Protection des organes génitaux pendant la radiothérapie** (cache).
	Oculaire		- **Collyre de sérum physiologique** en cas de sécheresse oculaire. - **Protection oculaire** pendant la radiothérapie.
CAS PARTICULIER	**Curiethérapie**		= Utilisation de sources radioactives (**iridium 192, césium 137, iode 125**) placées dans l'organisme. - **Curiethérapie endocavitaire** (utéro-vaginale…), **endoluminale** (endobronchique, oesophagienne…) ou **interstitielle** (source implantée dans la tumeur : prostate…) - Curiethérapie à **haut débit de dose** (> 12 Gy/heure) : pendant quelques minutes, répété 2-10 fois. - Curiethérapie à **bas débit de dose** (< 2 Gy/heure) : source radioactive laissée de façon continue pendant plusieurs jours lors d'une hospitalisation en chambre protégée plombée. - **Cancer de la prostate** : mise en place définitive sous AG de grains d'iode 125.
		Effets secondaires	= Limités par rapport à la radiothérapie externe : **radionécrose, rougeur, inflammation cutanéo-muqueuse**…
		Indication	- **Cancer de la prostate localisé à faible risque.** - **Cancer du col de l'utérus.** - **Cancer cutané.** - Rarement **cancer bronchique** ou **de l'œsophage.**
		Précaution	= **Protection de l'entourage,** notamment les enfants et les femmes enceintes, surtout après curithérapie de prostate (ne pas prendre longtemps les enfants sur les genoux).

CHIMIOTHÉRAPIE

= Molécules entraînant un **arrêt du cycle cellulaire** (**cytostatique**) et/ou une **mort cellulaire** (**cytotoxique**) par apoptose.
- Principes : traitement précoce, intensif, court, à dose maximale tolérée, adapté à la surface corporelle et à la fonction rénale.
- Utilisation :
  - **Néo-adjuvante** : réduire la masse tumorale (pour permettre une chirurgie conservatrice ou plus complète ou agir précocement sur les micro-métastases (évite la survenue de MT ultérieures).
  - **Adjuvant** : ↘ rechutes, action sur les micro-métastases, ↗ survie.
  - **Concomitante avec la radiothérapie (chimio-radiothérapie)** : ↗ l'efficacité de la radiothérapie.
  - **De manière séquentielle** : chimiothérapie suivie de la radiothérapie.
- But : **curatif** (généralement associée à d'autres traitements) ou **palliatif** (améliorer la survie et/ou la qualité de vie).
- Administration : en continu, en dose unique ou de façon intermittente (hebdomadaire…)

NOMENCLATURE	Cures	- **Cycle de traitement** = cure ou cycle : **Cn** (où n est le numéro du cycle), début à **J1**, fin à **Jx** (x : durée séparant 2 cycles), administré à jours J fixes. ➝ Exemples : C1, J1, J8, J15, J1=J28 : 1re cure, administré à J1, J8 et J15 avec pause d'une semaine jusqu'à J28, reprise de la 2e cure à J28. - **Intercure** : période séparant l'administration de 2 cures de chimiothérapie.
	Effets indésirables	- **Grade NCI CTCAE** : selon la sévérité de l'effet indésirable. ➝ Exemple pour la neutropénie : grade 2 = 1 à 1,5 G/L, grade 3 = 0,5 à 1 G/L, grade 4 < 0,5 G/L.

	Dose-intensité		= Rapport entre la dose totale administrée sur une durée d'intérêt : **dose totale/nombre de semaines.** - Une augmentation de la dose-intensité est souvent associée à une meilleure efficacité.
MESURES GENERALES	Mesures pré-thérapeutiques		- Mise en place d'une voie d'abord veineuse centrale : **pose d'une chambre implantable** (PAC). - Bilan spécifique selon les molécules : **ETT** (anthracycline), **EFR** (bléomycine)… - **Consultation au CECOS** chez tout homme jeune avant le 1er cycle. - Chez la femme : vérifier **l'absence de grossesse** (hCG), prescrire si besoin une **hormonothérapie de conservation ovarienne** ou discuter la **conservation ovarienne.**
	Avant chaque cure	Bilan	- Bilan clinique : **poids, température, score OMS, signes infectieux.** - Bilan biologique : **NFS, iono, créatininémie** avec calcul de clairance, **bilan hépatique.** - État général : poids, performance statut (PS) - A la sortie : remettre une ordonnance pour une **NFS en urgence en cas de fièvre.**
		Contre-indication	- **Syndrome infectieux clinique** : fièvre, point d'appel infectieux. - NFS : **thrombopénie < 100 G/L** ou **PNN < 1 G/L.** - **1er trimestre de la grossesse ou allaitement.**
		CAT	- **Tolérance clinico-biologique bonne** : poursuite avec le même schéma thérapeutique. - **Toxicité sévère** (grade 3 ou 4) : diminution des doses, traitement préventif spécifique. - **Effet indésirable non résolu** : report de cure.
TOXICITE GENERALE	Hématologique	Aiguë	- **Anémie.** - **Thrombopénie** (risque hémorragique). - **Neutropénie** (risque infectieux). - **Syndrome de lyse tumorale** (hémopathie surtout) : hyperkaliémie, hyperuricémie, hyperphosphatémie, hypocalcémie, ↗ LDH, risque d'IRA par nécrose tubulaire aiguë.
	Digestif		- **Mucite** (particulièrement buccale). - **Aphtes.** - **Nausées, vomissements.** - **Diarrhées.**
	Cutané et muqueux		- **Alopécie** (non systématique : rare/absent sous **5-FU, carboxiplatine, oxaliplatine** ou **méthotrexate**). - **Xérose cutanée, éruption cutanée.** - **Toxicité unguéale.**
	Allergie		- **Anaphylaxie** : surtout **bléomycine** et **taxol.**
	Génital		- **Infertilité aiguë transitoire.** - **Stérilité définitive.** - **Ménopause précoce** chez la femme. - **Risque tératogène** : double contraception efficace si besoin, contre-indication à l'allaitement.
	Cancer		- **Cancer secondaire, LAM, syndromes myélodysplasiques.**
ANTI-METABOLITE	= Analogue structural de base purique ou pyrimidique ou inhibiteur de synthèse de l'acide folique. - Efficacité en phase S : meilleure efficacité si prolongé (administration continue ou répétée).		
	Pyrimidique	**5-FU** **Capécitabine**	- **Toxicité cardiaque par vasospasme coronaire** : angor, SCA ST+, insuffisance cardiaque. - Surtout si traitement oral (capécitabine) : • **Diarrhée.** • **Syndrome main-pied.** - Risque majoré (voire mortel) en cas de déficit en DHPD (DiHydro-Pyrimidine-déshydrogénase).
		Gemcitabine	- **Syndrome pseudo-grippal.** - **Microangiopathie thrombotique.** → Polymorphisme : CDA.
	Purique	**Fludarabine** **Azathioprine**	- **Lymphopénie CD4.**

	Folique	**Méthotrexate**	- **Néphrotoxicité** : nécrose tubulaire aiguë par **précipitation intra-tubulaire.** - **Pulmonaire** : **PID, fibrose interstitielle.** - **Hépatotoxicité** : **cytolyse, cirrhose.** - Contre-indiqué avec les AINS (risque de sur-toxicité).	
		Pemetrexed	- **Anémie.**	
		➔ Supplémentation en **acide folique** : limite les effets toxiques (anémie…)		
ALKYLANTS ET APPARENTES	= **Liaison covalente avec l'ADN** formant un **groupement alkyl** : inhibition de la transcription et de la réplication en empêchant l'activité des polymérases ou par cassures simples ou doubles brins.			
	Moutarde à l'azote = oxaza-phosphorine	**Cyclo-phosphamide Ifosfamide**	- **Cystite hémorragique.** - **Cancer de vessie** (rare). ➔ Protecteur vésical **: uromitexan (Mesna®)** systématique. - Ifosfamide = **encéphalopathie aiguë** (trouble de vigilance, sndrome cérébelleux, syndrome extra-pyramidal) lors de la perfusion, réversible.	
		Autres	- **Bendamustine.**	
	Sels de platine (platinant ou apparenté alkylant)	**Cisplatine**	- **Toxicité rénale** : **nécrose tubulaire aiguë, IRC.** ➔ **Hyperhydratation** systématique, CI si insuffisance rénale (**DFG < 60** ml/min). - **Neuropathie périphérique sensitive superficielle et proprioceptive.** - **Ototoxicité** : **acouphène, hypoacousie, surdité de perception.** - **Pouvoir émétisant** très élevé. - **Radiosensibilisant.**	
		Carboplatine	- **Myélotoxicité** importante : **thrombopénie.** - **Neuropathie périphérique.**	
		Oxaliplatine	- Neurotoxicité cumulative : • **Neuropathie sensitive au froid** (aiguë, réversible). • **Polynévrite sensitive proprioceptive** (chronique).	
	Autres	- **Melphalan** (méthylant), nitroso-urée (**BCNU, CCNU, streptozotocine)**, **procarbazine, témozolomide.**		
INHIBITEUR DE TOPO-ISOMERASE	= **Inhibition des topo-isomérases**, intervenant lors de l'élongation et de la réplication de l'ADN. - 2 types de topo-isomérases : **type 1** (fait passer un seul brin d'ADN), ou **2** (fait passer 2 brins d'ADN).			
	Inhibiteur de topo-isomérase I	**Irinotecan**	- Risque de **syndrome cholinergique** à l'administration : diarrhée aiguë, hypersalivation ➔ traitement par **atropine.** - **Diarrhée retardée** (4 à 8 jours après perfusion). - **Hématotoxicité sévère** en cas d'ictère ou de déficit en glucurono-conjugaison (↘ les doses en cas de syndrome de Gilbert).	
		Topotecan	- **Hématotoxicté** : **thrombopénie** surtout. - Toxicité muqueuse : **mucite, diarrhées.**	
	Inhibiteur de topo-isomérase II	**Epipodo-phyllotoxine non intercalant**	**Etoposide (VP16)**	- Risque de **leucémie secondaire** dose-dépendant. - Hématotoxicité : **leucopénie, thrombopénie.** - **Mucite.** - **Cytolyse hépatique.**
INTERCALANT	**Agent intercalant**	**Anthracycline (Adriamycine Doxorubicine Epirubicine Idarubicine)**	- **Cardiotoxicité dose-dépendante irréversible** : ETT pré-thérapeutique, dose maximale (doxorubicine : 550 mg/m^2). ➔ Antidote si dose cumulée élevée = **dexrazoxane** (↗ la toxicité hématologique). - **Risque de nécrose cutanée** importante en cas d'extravasation. - **Très alopéciant.**	
POISON DU FUSEAU	Vinca-alcaloïdes	= Alcaloïdes dérivés de la pervenche : inhibe la polymérisation des microtubules lors de la mitose.		
		Vinorelbine Vincristine Vinblastine	- **Neuropathie périphérique motrice** ou **centrale.** - **Toxicité hématologique.** - **Troubles digestifs.** - **Nécrose si extravasation.**	
	Taxanes	= Stabilisation sous forme polymérisée des microtubules par inhibition de la dépolymérisation.		

<table>
<tr><td></td><td></td><td colspan="3">Docetaxel
Paclitaxel</td><td>- Neuropathie périphérique : surtout au paclitaxel.
- Risque d’allergie élevé : corticoïdes + anti-histaminique systématiques en prévention.
- Colite : risque de perforation → arrêt de la chimiothérapie.
- Œdème périphérique, épanchement pleural : surtout au docétaxel.
- Toxicité unguéale : onycholyse → prévention par vernis à ongles solidifiant.</td></tr>
<tr><td>AUTRE</td><td>Bléomycine</td><td colspan="4">= Agent scindant : entraîne l’ADN par scission directe de l’ADN.
- Fibrose pulmonaire irréversible dose-cumulée (280 mg) : EFR pré-thérapeutique et pendant le suivi.
→ Contre-indiqué si rapport DLCO/VA < 67 %.
- Risque d’allergie élevé.</td></tr>
<tr><td rowspan="11">PREVENTION</td><td>Neutropénie</td><td colspan="4">- Facteur de croissance hématopoïétique G-CSF : en prévention primaire si chimiothérapie à haut risque (risque d’aplasie fébrile > 10-20 %) ou en prévention 2ndr si antécédents de neutropénie fébrile.</td></tr>
<tr><td>Anémie</td><td colspan="4">- EPO recombinante si Hb < 11 g/dl, corriger toute carence martiale ou en vitamine B9/B12.</td></tr>
<tr><td>Syndrome de lyse tumorale</td><td colspan="4">= Dans les hémopathies malignes, surtout leucémie aiguë et lymphome agressif.
- ↓Hypocalcémie, ↑hyperkaliémie, ↑hyperuricémie, ↑hyperphosphatémie.
- Insuffisance rénale aiguë, troubles du rythme, troubles neurologiques (convulsions), crampes musculaires, nausées, vomissements, diarrhées.
Prise en charge :
- Hyperhydratation avec du sérum physioplogique.
- Allopurinol (Zyloric®) ou uricase IV (Fasturtec®) pour éviter l’hyperuricémie.</td></tr>
<tr><td rowspan="7">Nausées et vomissement</td><td colspan="2">Vomissement aigu/retardé</td><td colspan="2">- Corticothérapie IV ou po : avant chimiothérapie jusqu’à 4 jours après.
- Anti-RNK1 = aprépitant (Emend®) : à J1, J2 et J3.
- Antagoniste 5HT3 = sétron (ondansétron Zophren®) : avant chimiothérapie puis à la demande.
- Antidopaminergique = métoclopramide (Primpéran®) : à la demande.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Vomissements anticipés</td><td colspan="2">- Anxiolytique : alprazolam (Xanax®).</td></tr>
<tr><td colspan="2">En dernière intention</td><td colspan="2">- Neuroleptique (olanzapine, chlorpromazine).</td></tr>
<tr><td rowspan="4">CAT</td><td>Potentiel émétisant fort (> 90 %)</td><td>- Cisplatine.
- Cyclophosphamide à forte dose.</td><td>- Aprepitant, corticoïdes, setron en systématique.
- Setron et métoclopramide à la demande.</td></tr>
<tr><td>Potentiel émétisant moyen (30-90 %)</td><td>- Oxaliplatine, carboplatine.
- Cyclophosphamide à faible dose.
- Anthracycline.</td><td>- Corticoïdes et setron (sans apretipant) en systématique.
- Setron et métoclopramide à la demande.</td></tr>
<tr><td>Potentiel émétisant faible (10-30 %)</td><td>- 5-FU.
- Méthotrexate.
- Taxol.</td><td rowspan="2">- Setron et métoclopramide à la demande.
- Aucun traitement systématique.</td></tr>
<tr><td>Potentiel émétisant minime (< 10 %)</td><td>- Bléomycine.
- Vinca-alcaloïdes.
- Gemcitabine.</td></tr>
<tr><td>Toxicité cutanéo-muqueuse</td><td colspan="4">- Alopécie : casque réfrigérant, prescription d’une prothèse capillaire totale.
- Mucite (principalement buccale : ulcérations, aphtes) : antalgique adapté (jusqu’au palier III), bains de bouche au bicarbonate de sodium ou chlorure de sodium, brossage des dents non traumatique.</td></tr>
<tr><td>Toxicité rénale</td><td colspan="4">- Hyperhydratation.
- Risque de syndrome de lyse (cancer hématologique) : hypouricémiant IV (Fasturtec®).</td></tr>
<tr><td>Fatigue</td><td colspan="4">- Traitement non pharmacologique en 1re intention : conseil, psychothérapie, exercice physique.
- Corticothérapie en 2de intention si fatigue modérée/sévère.</td></tr>
</table>

THÉRAPIE CIBLÉE

BIOTHERAPIE

= Utilisation thérapeutique de matériel biologique (peptide, anticorps, protéine recombinante…)
- Administration par **voie IV/SC (anticorps monoclonaux) ou PO (inhibiteurs de voie de transduction/ pharmacologiques).**
- **Action sur les facteurs de croissance, sur les récepteurs, sur des éléments intra-cellulaires** (inhibiteurs de voie de transduction).
→ Blocage de la croissance ou de la propagation tumorale en interférant avec :
- **Mécanismes de croissance du cancer** (ex : angiogenèse).
- **Anomalie moléculaire spécifique** (EGFR).

Anticorps

= **IgG monoclonaux** de grande spécificité, longue demi-vie :
Composition :
- **Murin** = séquences peptidiques non humaines : -**o**-mab.
- **Chimérique** = < 30 % de séquences non humaines : -**xi**-mab.
- **Humanisé** = < 10 % de séquences non humaines : -**zu**-mab.
- **Totalement humains** : -**mu**-mab.
→ **Risque allergisant** selon le % de l'Ac composé de séquences non humaines.
- Selon la cible : -**tu**- (tumeur), -**li**- (immunité), -**ca**- (cardiovasculaire), -**vi**- (virus), -**o**- (os).
- Ciblant un **facteur soluble** = dirigé contre un facteur de croissance produit par la tumeur ou son micro-environnement tumoral : **anti-VEGF** (bevacizumab)…
- Ciblant une **protéine membranaire** = dirigé contre une protéine exprimée directement par la cellule tumorale : **anti-CD20** (rituximab), **anti-HER2** (trastuzumab, pertuzumab), **anti-EGFR** (cetuximab)…

Anti-VEGF

- Ciblant directement le VEGF (récepteur) : **bevacizumab** (Avastin® - anticorps).
- Ciblant la voie de transmission du VEGF : **sunitinib**, **sorafenib** (inhibiteur de la tyrosine kinase).

EI		
	Généraux	- **HTA.** - **Toxicité glomérulaire** : protéinurie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale. → **BU** voire **protéinurie** avant chaque cure, surveillance de la **fonction rénale.**
	Spécifique du bévacizumab	- Risque de **saignement**, de **défaut de cicatrisation** ou de **perforation tumorale.** - **Risque thrombo-embolique artériel** et **veineux.** - **Toxicité cardiaque directe** : ↘ FEVG → **ETT** et **ECG** pré-thérapeutique.

Anti-EGFR

- Ciblant directement l'EFGR : **cetuximab, panitumumab.**
- Ciblant la partie tyrosine-kinase intracellulaire : **erlotinib, gefitinib.**

EI	
	- Cutané : **rash acnéiforme, xérose cutanée, fissures palmo-plantaires.** → Prévention : **émollients**, **tétracycline** anti-acnéique, surveillance cutanée. - **Allergie.**

Anti-HER2

- Ciblant le récepteur HER-2 : **trastuzumab, pertuzumab.**
- Ciblant la tyrosine-kinase : **apatinib.**
- Couplé à une chimiothérapie : **trastuzumab-emtansine** (TDM1).

EI	
	- **Toxicité cardiaque réversible** : ↘ FEVG → **ETT** pré-thérapeutique et suivi. → Contre-indiqué en association aux anthracyclines. - **Cytopénie.** - **Allergie.**

INHIBITEUR DE VOIE DE TRANSDUCTION

Inhibiteur de kinase

= Inhibe les kinases intervenant dans les voies de transduction du signal cellulaire : analogues de l'ATP, à fort métabolisme hépatique dépendant du CYP 3A4 (interactions nombreuses).
- Administration généralement par **voie orale**.

BCR-ALB	**Imatinib**	- LMC par translocation (9;22).
Multi-kinases anti-EGFR	**Sunitinib**	- Cancer du rein métastatique. - GIST.
	Sorafenib	- Cancer hépato-cellulaire métastatique.
BRAF	**Vemurafenib**	- Mélanome métastatique avec mutation BRAF V600E.

= Cible de nombreuses protéines des voies de transduction : **anti-prolifératif, immuno-modulateur, anti-angiogénique.**

	Inhibiteurs pléio-tropiques	**Thalidomide**	= Principalement utilisé en hématologie dans le traitement du myélome. - **Hautement tératogène.** - **Risque thrombo-embolique** : **antiagrégant** systématique. - **Neuropathie périphérique.**
	Inhibiteur du protéasome	= Cible le protéasome, diminuant la dégradation des protéines pro-apoptotiques.	
		Bortezomib	= Principalement utilisé en hématologie dans le traitement du myélome. - **Neuropathie périphérique.** - **Hématotoxicité.**

HORMONOTHÉRAPIE

Hormonothérapie = blocage de la stimulation hormonale par ↘ de la production hormonale.
- **Cancer hormono-dépendant** = tumeur exprimant des récepteurs hormonaux, stimulant la prolifération : cancer du **sein**, cancer de la **prostate** et cancer de **l'endomètre.**

MECANISME	Castration chimique	**Analogue de la LH-RH**	= **Enantone, decapeptyl, zoladex** : ↘ LH et FSH. - EI : **ostéroporose**, risque **d'effet « *flare up* »** à l'instauration.
		Antagoniste de la LH-RH	Pas d'effet « ***flare-up*** »
	Inhibition de synthèse	**Anti-aromatase**	= **Anastrazole, létrozole, exemestane** : inhibition de la transformation périphérique des androgènes en œstrogènes. - EI : **arthralgie, myalgie.**
		Anti-androgénique	= **Acétate de cyprotérone** : rarement utilisé.
	Action directe sur les récepteurs	**Anti-oestrogénique**	= 2 types : • **Tamoxifène** : inhibiteur compétitif réversible. • **Fulvestrant** : inhibiteur non compétitif irréversible. - Effet paradoxal sur l'utérus : **hypertrophie endométriale, cancer de l'endomètre.** - **Risque thrombo-embolique.** - Ne favorise pas l'ostéoporose.
		Anti-androgène non stéroïdien	= **Bicalutamide, flutamide, nilutamide.** - EI : **gynécomastie douloureuse.**
EFFETS SECONDAIRES	Privation hormonale	- **Hypogonadisme, syndrome climatérique** : **bouffées vasomotrices**, **sécheresses cutanéo-muqueuses.** - **Troubles sexuels.** - **Augmentation du risque thrombo-embolique.** - **Prise de poids.** - **Dyslipidémie.** - **Stérilité** (réversible). - **Ostéoporose** (sauf anti-œstrogènes).	
PREVENTION	- **Effet « flare up » sous agoniste LH-RH** = production de LH lors de l'introduction, pouvant provoquer une croissance tumorale rapide : association d'un anti-androgène périphérique pour **blocage androgénique complet.** - **Ostéoporose** : ostéodensitométrie, supplémentation en vitamine D ± biphosphonates. - **Cancer de l'endomètre** : surveillance par **échographie pelvienne annuelle**, **biopsie de l'endomètre** si métrorragie. - **Grossesse** : toute grossesse est contre-indiquée → risque de récidive et risque lié au développement fœtal sous traitement hormonal.		

IMMUNOTHÉRAPIE

= Induction d'une réponse immunitaire anti-tumorale efficace.

TYPE	**Immunothérapie non spécifique**		= Réactivation non spécifique des défenses immunitaires (LT cytotoxique anti-tumoral…) - Médicament : **interféron α, interleukine 2.** - Utilisé dans le mélanome ou le cancer rénal : efficacité modeste, effets secondaires importants.
	Immunothérapie ciblée (*Immune Checkpoint Inhibitors)*	**Ac anti-CTLA-4**	= **Ipilimumab** : historiquement indiqué dans le mélanome, actuellement dans de nombreux cancers. - Risque de **maladie auto-immune** : **entérocolite, dysthyroïdie, panhypophysite, polyarthralgie auto-immune.**
		Autres cibles	- **PD-1** (lymphocyte) et **PD-L1** (cellule tumorale): **pembrolizumab, nivolumab.**
		EI	- Réponse immunitaire excessive dirigée contre l'organisme. - Peuvent toucher toutes les fonctions de l'organismes (surtout les systèmes gastro-intestinal, hépatique, cutané, nerveux, endocrinien).
	Immunothérapie cellulaire		= **CAR-T cells.** - Cellules T génétiquement modifiées pour exprimer un Récepteur Antigénique Chimérique (CAR), cellules T modifiées *in vitro* puis réinjectés…
	Allogreffe de moelle osseuse		= Induction d'un effet greffon vs tumeur : les lymphocytes du donneur vont s'activer contre les cellules tumorales (et non tumorales).